**L’approche clinique de l’ictère et des anomalies hépatiques**

Tristan St-Jean-Gamache

Hiver 2016

Faculté de médecine de l’Université Laval

1. L’ICTÈRE ET LA BILIRUBINE

L’ictère est une coloration jaunâtre de la peau secondaire à l’élévation de la bilirubine sérique. À partir d’une certaine concentration, la manifestation peut être notée au niveau des conjonctives (ictère conjonctival). Les symptômes souvent associés à l’ictère sont les urines foncées, les selles pâles, le prurit et la cirrhose biliaire secondaire.

Le métabolisme de la bilirubine est séquentiel. Dans la phase pré-hépatique, l’hémoglobine est dégradée en hème avant d’être transformée en biliverdine, puis en bilirubine non conjuguée, qui circule dans le sang liée à l’albumine (complexe insoluble non filtré au rein). La bilirubine non conjuguée entame la phase hépatique après avoir pénétré la membrane sinusoïdale de l’hépatocyte. Elle est alors captée, liée par une glutathion S-transférase et conjuguée grâce à la glucuronyltransférase dans le réticulum endoplasmique. Ce processus mène à la formation de la bilirubine conjuguée, qui est ensuite excrétée par les transporteurs MRP2 de la membrane canaliculaire. Lors de la phase post-hépatique, la bilirubine conjuguée va à l’intestin par la papille de Vater. S’il y a un trouble d’excrétion, la bilirubine conjuguée retournera vers le sang à rebours en raison de la congestion (origine de l’ictère).

Une augmentation de la bilirubine sérique non conjuguée peut résulter d’une hausse de la production de bilirubine non conjuguée : les hémoglobinopathies (hémolyse intravasculaire) et les résorptions d’hématomes (hémolyse extravasculaire) sont des exemples. Une telle augmentation peut aussi résulter d’un déficit de conjugaison de bilirubine, par :

* Une baisse de l’activité de la glucuronyltransférase (ex. : syndrome de Gilbert) ;
* Une réduction médicamenteuse des capacités de captation ou de conjugaison ;
* Une immaturité de la glucuronyltransférase (ex. : ictère néonatal).

Une augmentation du taux sérique de bilirubine conjuguée peut être due à :

* Une maladie hépatique – une hépatite ou une cirrhose, par exemple – qui empêche le cheminement de la bilirubine conjuguée dans l’hépatocyte ;
* Une diminution de l’excrétion, observée dans certaines conditions génétiques ;
* Une obstruction des voies biliaires (cholestase).

Les obstructions des voies biliaires intra-hépatiques ou extra-hépatiques peuvent résulter d’un calcul, d’une sténose inflammatoire (cholangite sclérosante primitive, cirrhose biliaire primitive ou cholangite à IgG4), d’une sténose néoplasique (cholangiocarcinome) ou d’un ampullome, une tumeur maligne de l’ampoule de Vater. Les obstructions extrinsèques peuvent résulter d’un cancer du pancréas, d’un œdème dû à une pancréatite aiguë, d’une pancréatite auto-immune, d’une adénopathie ou d’un adénocarcinome du duodénum.

2. L’INVESTIGATION DE L’ICTÈRE

L’investigation de l’ictère débute par un bilan hépatique complet dans lequel il est essentiel de doser les fractions de la bilirubine (bilirubine conjuguée et bilirubine non conjuguée). Les autres éléments de ce bilan incluent les transaminases (AST et ALT), la phosphatase alcaline, les γ-glutamyltranspeptidases (GGT), l’INR, l’albumine et la glycémie.

S’il y a une augmentation de la bilirubine non conjuguée, il faut suspecter une hémolyse. On procédera alors à :

* Un dosage des lactates déshydrogénases, qui augmentent dans le sang lorsqu’il y a une lyse cellulaire ;
* Un dosage de l’haptoglobine[[1]](#footnote-1), une mucoprotéine existant dans le plasma sanguin se combinant facilement avec l'hémoglobine extra-globulaire ;
* Une recherche de schistocytes, des fragments de globules rouges ;
* Un test de Coombs détectant les anémies hémolytiques auto-immunes.

Si l’augmentation de la bilirubine non conjuguée est due au syndrome de Gilbert, il n’y a pas de traitement ; cette condition est plutôt bénigne. Si elle est de type néonatal, le traitement est la photothérapie.

S’il y a une augmentation de la bilirubine conjuguée, il faut suspecter une obstruction des voies biliaires. On procédera alors à une imagerie du carrefour pancréatico-duodénal. La première modalité habituellement employée est l’échographie. Les autres modalités complémentaires incluent la tomodensitométrie, la résonance magnétique des voies biliaires (MRCP) et l’écho-endoscopie.

Lorsqu’on suspecte une maladie hépatique, il faut effectuer un bilan d’hépatopathie. Dans certains cas, on peut aussi procéder à une biopsie hépatique.

3. LES TESTS HÉPATIQUES

Les tests hépatiques peuvent démontrer diverses anomalies.

En cas de cytolyse, c’est-à-dire d’inflammation des hépatocytes ou des lobules hépatiques, il y aura une augmentation des transaminases, qui seront libérées du cytosol des hépatocytes en raison de la nécrose. En outre, la bilirubine sera parfois augmentée (surtout la bilirubine conjuguée). Les situations de cytolyse s’observent notamment dans les cas d’hépatites aiguës ou chroniques.

En cas de cholestase, la phosphatase alcaline et les GGT seront augmentées. En effet, s’il y a une obstruction des voies biliaires avec inflammation ajoutée, la perméabilité membranaire des cholangiocytes sera altérée et ces enzymes intracellulaires seront relâchées. Il y aura parfois une augmentation de la bilirubine (plus marquée de la bilirubine conjuguée).

Les causes d’élévation chronique des transaminases avec cholestase sont présentées au dernier paragraphe de la première page de cette section. Dans ces circonstances, les transaminites résultent de l’irritation des voies biliaires par certains constituants de la bile, ce qui a des effets à rebours jusqu’aux hépatocytes. Les causes d’élévation chronique des transaminases sans cholestase incluent l’hépatite B chronique, l’hépatite C chronique, la maladie hépatique alcoolique, la stéatose hépatique non alcoolique, les médicaments[[2]](#footnote-2), les produits naturels et les produits toxiques. Ces causes, moins fréquentes, peuvent aussi entraîner une élévation chronique des transaminases sans cholestase :

* Hépatite auto-immune ;
* Hémochromatose ;
* Déficit en α1-antitrypsine ;
* Maladie de Wilson.

Il y a des transaminases dans d’autres tissus et organes de l’organisme – notamment le cœur, les muscles, les reins, le pancréas, la rate et les poumons. Il est donc important de garder en tête qu’il existe des causes extra-hépatiques pouvant entraîner des anomalies des tests hépatiques, notamment une augmentation des transaminases :

* Maladie cœliaque ;
* Hyperthyroïdie ;
* Maladies musculaires ;
* Maladies de Cushing et d’Addison ;
* Présence de macroenzymes ;
* Infarctus du myocarde (aigu).

En cas de trouble de la fonction hépatique associé à la cytolyse ou à la cholestase, il y aura une élévation de l’INR, une diminution de l’albumine sérique, une glycémie diminuée, une acidose lactique avec augmentation des lactates et une augmentation proéminente de la bilirubine conjuguée, causée par un problème de transport au niveau de la membrane canaliculaire. Il peut y avoir une encéphalopathie hépatique associée.

Les GGT sont utiles pour s’assurer qu’une élévation isolée de la phosphatase alcaline est bien d’origine hépatique. En effet, il existe des cellules contenant des phosphatases alcalines dans les os, les reins, les entérocytes et le placenta. Ainsi, il peut y avoir une augmentation de la phosphatase alcaline sans augmentation des GGT – lors de la croissance ou en période de grossesse, par exemple – et cela signifie que l’origine n’est pas hépatique.

La découverte d’anomalies du bilan hépatique est un problème fréquent. La plupart du temps, il n’y a que peu de symptômes et les taux des enzymes ne dépassent pas trois fois la valeur normale, cas dans lesquels il faut simplement effectuer un examen de contrôle, environ trois mois après le moment de la découverte – à moins que la fonction hépatique ne soit déjà altérée lors de la consultation initiale.

Lors de l’examen de contrôle, si le clinicien constate que les anomalies persistent, il faut procéder à une investigation. Pour ce faire, il faut d’abord déterminer le type d’anomalie : est-elle cytolytique, cholestatique ou mixte ? Un bilan d’hépatopathie chronique complet et une technique d’imagerie hépatique[[3]](#footnote-3) pourront compléter l’investigation.

Le bilan complet d’hépatopathie inclut :

* Les AgHBs, les IgM anti-HBc, les IgG anti-HBc, les IgM anti-HBs, les IgG anti-HBs, les IgM anti-HCV et les IgG anti-HCV ;
* Les ANA, les anti-LKM, les anticorps anti-muscles lisses et l’électrophorèse des protéines sériques (immunoglobulines G, A et M) ;
* Les anticorps anti-mitochondries ;
* Le dosage de la céruloplasmine, qui transporte le cuivre dans le foie ;
* La ferritine, le fer sérique et la saturation du sang en fer ;
* Le dosage de l’α1-antitrypsine ;
* La glycémie, l’hémoglobine glyquée et le bilan lipidique complet.

Ce bilan permet, entre autres, de suspecter certaines pathologies comme les hépatites, la cirrhose biliaire primitive, l’hémochromatose, la maladie de Wilson et la stéatose hépatique non alcoolique.

1. Une valeur inférieure à 25 mg/dL évoque une hémolyse. [↑](#footnote-ref-1)
2. Noter que les médicaments peuvent aussi entraîner de la cholestase. [↑](#footnote-ref-2)
3. Échographie du foie, tomodensitométrie hépatique (4 phases), résonance magnétique du foie ou MRCP (en dernier recours). [↑](#footnote-ref-3)